

Diabetes als Immunerkrankung

Modulation des Immunsystems als Therapieoption?

Bei Diabetes führt eine Entzündung zum Tod der insulinproduzierenden Betazellen. Diese anerkannte pathologische Dynamik der Krankheit erlaubt vielversprechende neue therapeutische Ansätze: So verbessert die Modulierung des Immunsystems durch Anti-TNF- oder Interleukin-1-Antikörper Laborwerte und Klinik der Patienten. Und zwar nicht nur bei Diabetes, sondern auch bei Morbus Crohn oder Gichtarthritis.

Was genau passiert in den Inselzellen bei Diabetes mellitus? Diese Frage stand in den letzten 10 bis 15 Jahren ganz klar im Fokus der Forschung, berichtete Dr. med. Marc Y. Donath vom Universitätsspital Basel. «Bereits damals machten wir die Beobachtung, dass Glukose selbst einige toxische Effekte in der Betazelle hat, dass erhöhte Glukosewerte die Apoptose der Zelle induzieren. Unsere Kollegen in der Immunologie haben dann gezeigt, dass Inselzellen aufgrund dieser Glukoseerhöhung Zytokine produzieren.» Zudem sei seit vielen Jahren «gut bekannt», dass in den Inselzellen bei Diabetes eine Fibrose vorliege, genauer gesagt, eine Form der Amyloidose. «Und da eine Fibrose immer das Endstadium der chronischen Immunaktivierung darstellt, ist damit der Nachweis einer anhaltenden Entzündung erbracht.»

Sauerstoffspezies und Proteinkomplexe

Verschiedene Elemente spielen hier eine Rolle, unter anderem Darmbakterien, Endotoxine und Nährstoffe wie Glukose und freie Fettsäuren. Sie lösen in Betazellen eine Aktivierung der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) aus, was wiederum sogenannte Inflammasome und damit Interleukin-1 (IL-1) aktiviert. Eine wichtige Rolle spielt auch das Amyloidpolypeptid, das «spezifisch von menschlichen Inselzellen produziert wird sowie von Tieren, die zu Diabetes neigen», erklärte Donath. Dieses Polypeptid scheint toxisch zu sein und ausserdem Makrophagen zu aktivieren.

Fächerübergreifende Entzündungshemmung

Auch andere Fachrichtungen beschäftigen sich mit dem Nutzen einer Entzündungshemmung. Ein Beispiel: CANTOS steht für «Canakinumab (anti-IL-1 β) Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study» (1). In dieser Studie wird über vier Jahre hinweg bei 10 000 Teilnehmern mit stabiler koronarer Herzkrankheit der Nutzen einer IL-1 β -Hemmung versus Placebo untersucht, primärer Endpunkt sind kardiovaskuläre Ereignisse, berichtete Donath. Als sekundäre Endpunkte wurden verschiedene Diabetesparameter definiert (neu auftretender Diabetes, Progression der Erkrankung etc.). «Die Studie ist daher auch für uns von grosser Bedeutung, erste Ergebnisse sollten in drei Jahren vorliegen.»

Der Einsatz von Entzündungshemmern bei Diabetes gilt bei manchen noch als umstritten. Denn: «Es gibt beispielsweise Ansichten, dass TNF-Blocker bei Diabetes nicht wirken. Diese

Ansichten basieren auf Studien an sieben bis zehn Personen und stimmen einfach nicht», betonte der Experte. Im Gegenteil: Neue Studien konnten beispielsweise zeigen, dass Patienten mit rheumatoider Arthritis, die mit TNF-Blockern behandelt wurden, ein sehr viel geringeres Risiko haben, Diabetes zu entwickeln. «Diese Beobachtung muss zwar noch in randomisierten Studien bestätigt werden, aber bereits jetzt ist die Evidenz gross, dass TNF ein wichtiger Faktor bei Diabetes ist.»

Morbus Crohn und Gichtarthritis

Bei einem Patienten mit Morbus Crohn und Diabetes hat sich die TNF-Hemmung jedenfalls bereits doppelt bewährt (2). «Nicht gerade eine Erstlinientherapie, das stimmt. Aber höchst wirksam: Nicht nur die Darmkrankheit verbesserte sich, sondern auch der Diabetes: Insulinsekretion und Insulinsensitivität nahmen zu, im Glukosetoleranztest zeigte sich eine dramatische Verbesserung, unser Patient konnte auf das Basalinsulin verzichten.» Mit dem Stopp der Anti-TNF-Therapie verschlechterte sich der Diabetes wieder. Die häufig zu hörende Annahme, bei Diabetes Typ 1 gäbe es keine Insulinresistenz, sei übrigens nicht ganz korrekt: «Wir wissen, dass zumindest ein Drittel der Patienten insulinresistent sind.»

Einer Gruppe in Italien wiederum gelang der Nachweis, dass der Interleukin-1-Rezeptorantagonist Anakinra bei Patienten mit Typ-2-Diabetes und Gichtarthritis nicht nur zu einer raschen Heilung der Gelenksymptomatik führt (innerhalb von 24 Stunden), sondern während der sechsmonatigen Behandlungsdauer auch eine gute glykämische Kontrolle erlaubte, mit stark gesunkenen Nüchternglukose- und HbA_{1c}-Werten (3).

«Diabetiker sind eine sehr heterogene Population; manche werden besser auf TNF-Blocker ansprechen, bei anderen wiederum ist Interleukin-1 der hauptsächliche Antreiber. Je besser wir die Pathogenese verstehen, desto gezielter können wir die Immunmodulation zur Behandlung unserer Patienten einsetzen», schloss Donath.

Lydia Unger-Hunt

Quelle: Vortrag von Marc Y. Donath «Typ-2-Diabetes als Immunerkrankung» bei der SGAI-Jahrestagung am 12. März 2015 in Basel.

Literatur:

1. Ridker PM et al. Interleukin-1 β inhibition and the prevention of recurrent cardiovascular events: rationale and design of the Canakinumab Anti-inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). *Am Heart J.* 2011; 162: 597–605.
2. Timper K et al. Infliximab in the treatment of Crohn disease and type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36: e90-1.
3. Vitale A et al. Anakinra treatment in patients with gout and type 2 diabetes. *Clin Rheumatol.* 2015; 34: 981–984.